

Estudo genético de Noonan e outras RASopatias

As rasopatias constituem um grupo de transtornos do desenvolvimento que se apresentam como déficit intelectual e / ou problemas de aprendizagem, alterações cardíacas e cutâneas e predisposição a cancro.

Deste grupo de patologias, a mais conhecida é a Síndrome de Noonan, cuja incidência é estimada entre 1/1000 e 1/2500 nascidos vivos.

Este estudo analisa a sequência de 14 genes envolvidos na via *RAS/MAPK*, cuja alteração é responsável por esse grupo de síndromes.

- A maioria das variantes patogénicas que causam rasopatia são de novo. No entanto, casos familiares já foram relatados.
- O padrão de herança é autossómico dominante, com penetrância completa e expressividade variável.

FENÓTIPO (# OMIM)	GENES ASSOCIADOS
Sdr. Noonan (#163950, #609942, #610733, #611553, #613224, #613706, #615355, #151100)	<i>PTNP11, SOS1, RAF1, RIT1, NRAS, KRAS, BRAF, MAP2K1</i>
Sdr. Noonan-like (#613563, #607721)	<i>A2ML1, CBL, SHOC2</i>
Sdr. Costello (#218040)	<i>HRAS</i>
Sdr. Cardiofaciocutâneo (#115150, #615278, #615279, #615280)	<i>BRAF, MAP2K1, MAP2K2</i>
Sdr. Legius (#611431)	<i>SPRED1</i>

Frequência de variantes patogênicas

GEN (*OMIM)	Sdr. Noonan	Sdr. Noonan-like	Sdr. Cardiofaciocutâneo	Sdr. Costello	Sdr. Legius
<i>PTPN11</i> (*176876)	50% ⁽¹⁾	90% ^(5,6)			
<i>SOS1</i> (*182530)	10–13% ⁽¹⁾				
<i>RAF1</i> (*164760)	5% ⁽¹⁾				
<i>RIT1</i> (*609591)	5% ⁽¹⁾				
<i>NRAS</i> (*164790)	<1% ⁽¹⁾				
<i>KRAS</i> (*190070)	<5% ⁽¹⁾		75% ⁽²⁾		
<i>BRAF</i> (*164757)			2–3% ⁽²⁾		
<i>MAP2K1</i> (*176872)	<2% ⁽¹⁾		25% ⁽²⁾		
<i>MAP2K2</i> (*601263)			25% ⁽²⁾		
<i>HRAS</i> (*190020)				80–90% ⁽³⁾	
<i>SPRED</i> (*609291)					>80% ⁽⁴⁾
<i>A2ML1</i> (*610627)	– ⁽⁵⁾	– ⁽⁶⁾			
<i>CBL</i> (*165360)		– ⁽⁶⁾			>80% ⁽⁴⁾
<i>SHOC2</i> (*602775)		– ⁽⁶⁾			

Bibliografia:

1. Allanson JE and Roberts AE. 2016. Noonan Syndrome, GeneReviews®.
2. Rauen KA. 2016. Cardiofaciocutaneous Syndrome, GeneReviews®.
3. Gripp KW and Lin AE. 2012. Costello Syndrome, GeneReviews®.
4. Stevenson D, Vickochil D and Mao R. 2015. Legius Syndrome, GeneReviews®.
5. Vissers LE, Bonetti M et al. 2015. Eur J Hum Genet 23(3):317-24.
6. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) <http://www.omim.org>.